

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
20 octobre 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/097201 A3**

(51) Classification internationale des brevets :  
A61K 47/48 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2005/000739

(22) Date de dépôt international : 29 mars 2005 (29.03.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0403450 1 avril 2004 (01.04.2004) FR  
0411201 21 octobre 2004 (21.10.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **PIERRE  
FABRE MEDICAMENT** [FR/FR]; 45 place Abel Gance,  
F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **FREISS,  
Bernard** [FR/FR]; 178, chemin de la Fosse, F-81100  
Castres (FR). **MARCIACQ, Florence** [FR/FR]; Lagrelle,  
F-81600 Brens (FR). **LOCHARD, Hubert** [FR/FR]; 23,  
rue Marcel Pagnol, F-81000 Albi (FR).

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet  
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,  
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,  
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 17 août 2006

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: INCLUSION COMPLEXES CONTAINING PIROXICAM, A CYCLODEXTRIN AND ARGININE

(54) Titre : COMPLEXES D'INCLUSIONS COMPRENANT DU PIROXICAM, UNE CYCLODEXTRINE ET L'ARGININE

(57) Abstract: The invention relates to a method for preparing a soluble inclusion complex comprising one or several active sub-  
stances which are hardly soluble in an aqueous medium and are included in one or several host molecules, characterised in that it  
comprises the following successive stages: (a) one or several active substances are brought into contact with one or several host  
molecules; (b) initiation of a molecular diffusion stage by bringing a dense pressurized fluid into contact with the mixture obtained  
in stage (a) in a static mode in the presence of one or several diffusing agents; (c) recovery of the active substance- host molecule  
molecular complex thus formed; (d) initiation of a stage wherein an interaction agent is added to and mixed with the active substance  
host molecule molecular complex; (e) recovery of the soluble inclusion compound thus formed. The invention also relates to the  
soluble inclusion compound which can be obtained by said method, particularly a piroxicam-cyclodextrin-arginine compound.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation d'un composé d'inclusion soluble comprenant une ou  
plusieurs substances actives peu soluble dans un milieu aqueux incluses dans une ou plusieurs molécules hôtes, caractérisé en ce  
qu'il comprend les étapes successives suivantes: (a) mise en contact d'une ou plusieurs substances actives avec une ou plusieurs  
molécules hôtes, (b) mise en oeuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact, en mode statique, d'un fluide dense  
sous pression avec le mélange obtenu à l'étape (a) en présence d'un ou plusieurs agents de diffusion, (c) récupération du complexe  
moléculaire substance active - molécule hôte ainsi formé, (d) mise en oeuvre d'une étape qui consiste à ajouter et mélanger un agent  
d'interaction avec le complexe au complexe moléculaire substance active - molécules hôtes, (e) récupération du composé d'inclusion  
soluble ainsi formé. Elle concerne également le composé d'inclusion soluble susceptible d'être obtenu par ce procédé, en particulier  
un complexe piroxicam-cyclodextrine-arginine.

WO 2005/097201 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/000739

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>HEES VAN T ET AL: "APPLICATION OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE FOR THE PREPARATION OF DRUG-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUNDS"</p> <p>JOURNAL OF INCLUSION PHENOMENA AND MACROCYCLIC CHEMISTRY, KLUWER, DORDRECHT, NL,</p> <p>vol. 44, 2002, pages 271-274, XP008040794</p> <p>ISSN: 1388-3127</p> <p>cited in the application abstract</p> <p>page 273, column 2 - page 274, column 1; figures 5,6</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>11-18,</p> <p>22,23,25</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 April 2006

Date of mailing of the international search report

26/04/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

González Ramon, N.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000739

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HEES VAN T ET AL: "APPLICATION OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE FOR THE PREPARATION OF A PIROXICAM-BETA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUND" PHARMACOLOGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 16, no. 12, 1999, pages 1864-1870, XP008006992 ISSN: 1043-6618 page 1865, column 1; table 3 -----	11-19, 22,23,25
X	KAMIHIRA M ET AL: "FORMATION OF INCLUSION COMPLEXES BETWEEN CYCLODEXTRINS AND AROMATIC COMPOUNDS UNDER PRESSURIZED CARBON DIOXIDE" JOURNAL OF FERMENTATION AND BIOENGINEERING, SOCIETY OF FERMENTATION TECHNOLOGY, JP, vol. 69, no. 6, 1990, pages 350-353, XP001020305 ISSN: 0922-338X abstract; figure 2 page 351, column 1 -----	11,12, 15-19, 22,23
X	WO 02/089851 A (SEPAREX ; PERRUT, MICHEL; JUNG, JENNIFER; LEBOEUF, FABRICE; FABING, IS) 14 November 2002 (2002-11-14) page 9, paragraph 1; claims 1,5,6,10,12; examples 2,3 -----	11-13, 15-25
X	WO 03/043604 A (JOUSSOT-DUBIEN CHRISTOPHE ; LETOURNEAU JEAN-JACQUES (FR); MARCIACQ FLO) 30 May 2003 (2003-05-30) cited in the application page 14; claims 8,9,12-14; examples 10,17 -----	11,12, 15-25
Y	MURA P. ET AL: "Ternary systems of naproxen with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and aminoacids" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 260, 2003, pages 293-302, XP008062550 voir conclusion abstract -----	1-10
Y	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1993-098122 XP002375837 LEE S.: "process for preparing stabilized injectable pyroxicam composition" & KR 9 206 911 B ((SHIN-N) SHIN POONG PHARM CO) 22 August 1992 (1992-08-22) abstract -----	1-10
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR2005/000739

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/105906 A (CHIESI FARMACEUTICA S P A ; CAPOCCHI ANDREA (IT)) 24 December 2003 (2003-12-24) claim 1; example 2 -----	1-25
A	HEES VAN T ET AL: "INCLUSION OF PIROXICAM INTO BETA-CYCLODEXTRIN BY MEANS OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE: THERMAL, SPECTROSCOPIC AND PHYSICOCHEMICALS STUDIES" JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE, MASSON, PARIS, FR, vol. 55, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 30-31, XP001019795 ISSN: 0047-2166 abstract; table 1 page 31, column 2 -----	1-25
P,X	WO 2004/096284 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT; LOCHARD, HUBERT; SAUCEAU, MARTIAL; FREISS, BE) 11 November 2004 (2004-11-11) claims 4,5,7; example 3 -----	11-13, 15-25
E	WO 2005/112637 A (DECODE CHEMISTRY INC) 1 December 2005 (2005-12-01) page 9, lines 4,5; claims 1,5 page 11, lines 5-8 -----	1-3,9,10
T	RODIER E. ET AL: "A three step supercritical process to improve the dissolution rate of eflucimibe" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE, vol. 26, 2005, pages 184-193, XP005035207 voir conclusion abstract -----	1-25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/000739

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02089851	A	14-11-2002	NONE	
WO 03043604	A	30-05-2003	AU 2002361279 A1 BR 0213220 A CA 2462537 A1 CN 1713894 A EP 1434567 A1 FR 2830760 A1 JP 2005512621 T MX PA04003300 A US 2005274671 A1 ZA 200402580 A	10-06-2003 31-08-2004 30-05-2003 28-12-2005 07-07-2004 18-04-2003 12-05-2005 23-07-2004 15-12-2005 04-11-2004
KR 9206911	B	22-08-1992	NONE	
WO 03105906	A	24-12-2003	AU 2003245931 A1 CA 2489708 A1 CN 1671419 A EP 1374906 A1 HR 20041192 A2 MA 27367 A1 MX PA04012502 A NO 20040601 A	31-12-2003 24-12-2003 21-09-2005 02-01-2004 31-08-2005 01-06-2005 24-02-2005 10-02-2004
WO 2004096284	A	11-11-2004	AU 2004233621 A1 CA 2523342 A1 EP 1638609 A1 FR 2854079 A1	11-11-2004 11-11-2004 29-03-2006 29-10-2004
WO 2005112637	A	01-12-2005	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000739

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
INV. A61K47/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>HEES VAN T ET AL: "APPLICATION OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE FOR THE PREPARATION OF DRUG-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUNDS"</p> <p>JOURNAL OF INCLUSION PHENOMENA AND MACROCYCLIC CHEMISTRY, KLUWER, DORDRECHT, NL,</p> <p>vol. 44, 2002, pages 271-274, XP008040794</p> <p>ISSN: 1388-3127</p> <p>cité dans la demande abrégé</p> <p>page 273, colonne 2 - page 274, colonne 1; figures 5,6</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>11-18,</p> <p>22, 23, 25</p>

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 avril 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/04/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

González Ramon, N.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000739

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>HEES VAN T ET AL: "APPLICATION OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE FOR THE PREPARATION OF A PIROXICAM-BETA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUND"</p> <p>PHARMACOLOGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 16, no. 12, 1999, pages 1864-1870, XP008006992 ISSN: 1043-6618 page 1865, colonne 1; tableau 3</p>	11-19, 22,23,25
X	<p>KAMIHIRA M ET AL: "FORMATION OF INCLUSION COMPLEXES BETWEEN CYCLODEXTRINS AND AROMATIC COMPOUNDS UNDER PRESSURIZED CARBON DIOXIDE"</p> <p>JOURNAL OF FERMENTATION AND BIOENGINEERING, SOCIETY OF FERMENTATION TECHNOLOGY, JP, vol. 69, no. 6, 1990, pages 350-353, XP001020305 ISSN: 0922-338X abrégé; figure 2 page 351, colonne 1</p>	11,12, 15-19, 22,23
X	<p>WO 02/089851 A (SEPAREX ; PERRUT, MICHEL; JUNG, JENNIFER; LEBOEUF, FABRICE; FABING, IS) 14 novembre 2002 (2002-11-14) page 9, alinéa 1; revendications 1,5,6,10,12; exemples 2,3</p>	11-13, 15-25
X	<p>WO 03/043604 A (JOUSSOT-DUBIEN CHRISTOPHE ; LETOURNEAU JEAN-JACQUES (FR); MARCIACQ FLO) 30 mai 2003 (2003-05-30) cité dans la demande page 14; revendications 8,9,12-14; exemples 10,17</p>	11,12, 15-25
Y	<p>MURA P. ET AL: "Ternary systems of naproxen with hydroxypropyl-<math>\beta</math>-cyclodextrin and aminoacids"</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 260, 2003, pages 293-302, XP008062550 voir conclusion abrégé</p>	1-10
Y	<p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1993-098122 XP002375837 LEE S.: "process for preparing stabilized injectable pyroxicam composition"</p> <p>&amp; KR 9 206 911 B ((SHIN-N) SHIN POONG PHARM CO) 22 août 1992 (1992-08-22) abrégé</p>	1-10
	-/-	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000739

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 03/105906 A (CHIESI FARMACEUTICA S P A ; CAPOCCHI ANDREA (IT)) 24 décembre 2003 (2003-12-24) revendication 1; exemple 2 -----	1-25
A	HEES VAN T ET AL: "INCLUSION OF PIROXICAM INTO BETA-CYCLODEXTRIN BY MEANS OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE: THERMAL, SPECTROSCOPIC AND PHYSICOCHEMICALS STUDIES" JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE, MASSON, PARIS, FR, vol. 55, no. 1, janvier 2000 (2000-01), pages 30-31, XP001019795 ISSN: 0047-2166 abrégé; tableau 1 page 31, colonne 2 -----	1-25
P,X	WO 2004/096284 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT; LOCHARD, HUBERT; SAUCEAU, MARTIAL; FREISS, BE) 11 novembre 2004 (2004-11-11) revendications 4,5,7; exemple 3 -----	11-13, 15-25
E	WO 2005/112637 A (DECODE CHEMISTRY INC) 1 décembre 2005 (2005-12-01) page 9, ligne 4,5; revendications 1,5 page 11, ligne 5-8 -----	1-3,9,10
T	RODIER E. ET AL: "A three step supercritical process to improve the dissolution rate of eflucimibe" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE, vol. 26, 2005, pages 184-193, XP005035207 voir conclusion abrégé -----	1-25



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000739

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02089851	A	14-11-2002	AUCUN	
WO 03043604	A	30-05-2003	AU 2002361279 A1 BR 0213220 A CA 2462537 A1 CN 1713894 A EP 1434567 A1 FR 2830760 A1 JP 2005512621 T MX PA04003300 A US 2005274671 A1 ZA 200402580 A	10-06-2003 31-08-2004 30-05-2003 28-12-2005 07-07-2004 18-04-2003 12-05-2005 23-07-2004 15-12-2005 04-11-2004
KR 9206911	B	22-08-1992	AUCUN	
WO 03105906	A	24-12-2003	AU 2003245931 A1 CA 2489708 A1 CN 1671419 A EP 1374906 A1 HR 20041192 A2 MA 27367 A1 MX PA04012502 A NO 20040601 A	31-12-2003 24-12-2003 21-09-2005 02-01-2004 31-08-2005 01-06-2005 24-02-2005 10-02-2004
WO 2004096284	A	11-11-2004	AU 2004233621 A1 CA 2523342 A1 EP 1638609 A1 FR 2854079 A1	11-11-2004 11-11-2004 29-03-2006 29-10-2004
WO 2005112637	A	01-12-2005	AUCUN	